

切迫性尿失禁を伴う女性過活動膀胱患者に対する 塩酸プロピペリンによる症状・QOL 改善効果および安全性の検討

加藤 真史¹, 松川 宜久², 加藤久美子³, 近藤 厚生⁴
山田 伸⁵, 服部 良平², 後藤 百万²

¹社会保険中京病院泌尿器科, ²名古屋大学大学院医学系研究科病態外科学講座泌尿器科学,
³名古屋第一赤十字病院女性泌尿器科, ⁴津島リハビリテーション病院, ⁵岡崎市民病院泌尿器科

EFFICACY AND SAFETY OF PROPIVERINE ON IMPROVEMENT OF SYMPTOMS AND QOL FOR FEMALE PATIENTS WITH WET OVERACTIVE BLADDER

Masashi KATO¹, Yoshihisa MATSUKAWA², Kumiko KATO³, Atsuo KONDO⁴,
Shin YAMADA⁵, Ryohei HATTORI² and Momokazu GOTOH²

¹The Department of Urology, Shakaihoken Chukyo Hospital

²The Department of Urology, Nagoya University Graduate School of Medicine

³The Department of Female Urology, Nagoya First Red Cross Hospital

⁴The Department of Urology, Tsushima Rehabilitation Hospital

⁵The Department of Urology, Okazaki Municipal Hospital

The present study was prospectively conducted for female patients with wet overactive bladder to assess the efficacy of propiverine hydrochloride in improving their symptoms and quality of life (QOL). Propiverine hydrochloride was administered orally to 58 patients for 8 weeks. Prior to administration and at 4 and 8 weeks after administration, symptoms and QOL were assessed by the micturition diary, the International Consultation on Incontinence-Short Form (ICIQ-SF), and the King's Health Questionnaire (KHQ). After administration, numbers of daily micturitions, incontinence episodes, urgency episodes and severity of urgency which were assessed based on the micturition diary and urgency scale questionnaire showed significant improvement when compared to baseline values. Furthermore, both ICIQ-SF and KHQ scores improved significantly after administration. The incidence of adverse events was 23.8% and none were serious. Propiverine hydrochloride was shown to contribute not only to the improvement of symptoms in female patients with wet overactive bladder but also to their QOL.

(Hinyokika Kiyo 54 : 165-171, 2008)

Key words : Overactive bladder, Urgency incontinence, Propiverine hydrochloride, Quality of life

緒 言

健康女性における尿失禁罹患率は10~46%と報告されており, 若い世代においては腹圧性尿失禁の方が切迫性尿失禁より多いが, 高齢になるに従い切迫性尿失禁の頻度が高率となる¹⁻⁴⁾. 尿失禁は生命に直接かわるものではないが, 生活の質 (QOL: quality of life) を著しく障害する, いわゆる QOL 疾患の代表的なものとして近年世界的に注目され, 1998, 2001, 2003年には国際保健機構 (WHO) 後援による第1回, 第2回および第3回の国際失禁会議 (International Consultation on Incontinence: ICI) が開催され, その診療の必要性が指摘されている. 尿失禁における重症

度判定, 治療選択, 治療効果判定において, QOL の評価が一義的に重要であるとの認識は世界的な潮流であるが, QOL 評価に基づく尿失禁の研究は国内外とも不十分な現状である. 従来, 尿失禁に対する適切な QOL 評価法がないことが一因であったが, 以後種々の妥当性の検証された QOL 評価法が開発され, 尿失禁に関する研究において用いられるようになってきている. 国際失禁会議では KHQ (King's Health Questionnaire: キング健康調査票) などの妥当性の検証された QOL 質問票を尿失禁の診療あるいは研究において用いることを推奨している. 特に, 国際失禁会議における症状・QOL 評価委員会が開発した ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence-

questionnaire: Short Form) は、老若男女において使用できる簡潔かつ強力な症状・QOL 質問票として、世界共通の指標として広く使用されることが推奨されている。ICIQ-SF は27カ国以上の言語に翻訳され、日本語版も言語学的妥当性の検証にもとづいて作成されている⁵⁾。

塩酸プロピペリンは、抗ムスカリン作用とカルシウム拮抗作用を併せ持つ頻尿・尿失禁治療薬であり、本邦では頻尿・尿失禁に対して最も頻繁に使用されている薬剤であるが、臨床的な検討は比較的少ないものであった^{6,7)}。

そこで今回、ICIQ-SF, KHQ を用いて塩酸プロピペリンの女性切迫性尿失禁に対する治療効果と QOL の向上について prospective に検討した。

対 象 と 方 法

本研究は多施設前向き (prospective) 研究として行い、研究に先立ち、本研究プロトコールは名古屋大学医学部 IRB 委員会による審査・承認を受け、研究の参加については文書による患者同意を得た。

1. 対 象

1 週間に 1 回以上の切迫性尿失禁を有し、排尿日誌および QOL 質問票に自ら記入可能な80歳以下の女性過活動膀胱患者を対象とした。切迫性尿失禁の有無は自覚症状により行い、溢流性尿失禁患者、明らかな下部尿路閉塞を有する患者、明らかな尿路感染を有する患者、重篤な合併症または緑内障を有する患者、薬剤アレルギーのある患者、心・腎・肝機能障害を有する患者、妊婦または妊娠している可能性のある患者、授乳中の婦人、過去 1 カ月以内に抗コリン剤を内服した患者、排尿日誌・質問票を自ら記入できない患者、主治医が不適当と判断した患者は除外した。なお、混合性尿失禁については、切迫性尿失禁の頻度が優位な患者は対象に組み入れ可能とした。

2. 方 法

対象患者に塩酸プロピペリンを投与し、治療前、治療後 4, 8 週において、自覚症状と QOL 評価を行った。塩酸プロピペリン 20 mg 1 日 1 回経口投与を原則としたが、年齢、症状により適宜増減することは可とし、投薬期間は 8 週間とした。

3. 併用薬剤

投薬期間中は塩酸オキシブチニンなどの本剤と同効薬の副交感神経遮断剤、同刺激剤、塩酸フラボキサート、交感神経遮断剤、同刺激剤および向精神薬の服用は禁止とした。その他の研究開始以前より継続投与している薬剤は原則として用量の増減を行わず併用することとし、合併症治療のための併用薬は可とした。

4. 観察項目と実施時期

一次評価項目は ICIQ-SF, KHQ により評価した症

状・QOL スコアの改善、二次評価項目は排尿日誌および後述する尿意切迫感に関する問診票にもとづいて評価した自覚症状の改善 (1 日の排尿回数, 1 日の尿失禁回数, 1 日の尿意切迫感回数および尿意切迫感の程度) とした。

1) 自覚症状

外来にてあらかじめ排尿日誌を手渡し、治療前、投与 4, 8 週間後の直前 1 日間の排尿時刻, 尿失禁の有無, 尿意切迫感の有無について記録し、これをもとに担当医が問診にて確認した。また、尿意切迫感の程度については、尿意切迫感に関する問診票により、「1. 用事を済ませるまで我慢できる」「2. すぐトイレに行けば我慢できる」「3. 我慢できずすぐ漏れてしまう」の 3 段階で評価した。

2) 質問票による症状・QOL スコア評価

対象患者に ICIQ-SF 日本語版⁵⁾および KHQ 日本語版⁸⁾を手渡し、治療前、投与 4 週間後、8 週間後の直前に本人が記録し、担当医が回収した。KHQ における回答は原典に則り、「全般的健康感」、「生活への影響」、「仕事・家事の制限」、「身体的活動の制限」、「社会的活動の制限」、「個人的な人間関係」、「心の問題」、「睡眠・活力」の 8 領域と「重症度評価」について、それぞれ 0～100 点の点数化処理をして評価した。ICIQ-SF については、総スコアに加えて、尿失禁頻度、尿失禁量、日常生活に対する影響の各項目別に治療効果を検討した。

3) 安全性

担当医による問診から副作用を調査し、薬剤との因果関係は 3 段階 (確実, 可能性あり, 関連なし) で評価した。

4) 実施期間

本研究は13施設の多施設共同研究であり、症例集積は2001年11月から開始し、最終症例組み入れは2005年12月となった。

5. 統計解析

集積データの解析は Wilcoxon 検定で行った。

結 果

1. 患者背景

登録症例は58例であり全例初回投与量は 20 mg/日であった。安全性評価症例数は副作用情報の記載のない16例を除外した42例、有効性評価症例数は QOL 質問票の記載のない9例を除外した49例であった。年齢は44～80歳、平均68歳であった。切迫性尿失禁の原因疾患診断名は神経因性膀胱が2例、特発性が48例、不明が8例であった。尿失禁のタイプ分類は切迫性が35例、混合型が19例、不明 (切迫性あるいは混合型いずれか) が4例であった。また罹病期間の中央値は12カ月であった (Table 1)。

Table 1. Patients' characteristics

Number of patients	
Total number of patients analyzed	58
Number of patients analyzed for QOL	49
Number of patients analyzed for safety	42
Age (years)	
41-50	4
51-60	9
61-70	16
71-80	29
Etiology	
Neurogenic bladder	2
Idiopathic	48
Unknown	8
Type of incontinence	
Urge	35
Mixed	19
Unknown (urge or mixed)	4
Duration of symptoms	
-12	25
13-24	5
25-36	7
37-	8
Unknown	13

2. 自覚症状の推移

排尿日誌により評価した1日の平均排尿回数, 平均尿失禁回数, 平均尿意切迫感回数は治療前と比較して投与4週後にはいずれも有意に減少し, 8週後も効果

は持続した (Fig. 1). 尿意切迫感に関する問診票により評価した尿意切迫感程度も治療前と比較して投与4週後にはいずれも有意に減少し, 8週後も効果は持続した (Fig. 2).

3. 症状・QOLスコアの変化

ICIQ-SF 総スコアは, 治療前平均8.4ポイントから, 治療後4週4.6ポイントと有意に低下し, さらに8週後は3.6ポイントと効果は持続した ($p<0.001$). 尿失禁の頻度, 量は治療前と比較して投与4週後にはいずれも有意に減少し, 8週後も効果は持続した. また, 生活への影響も治療前と比較して投与4週後にはいずれも有意に向上し, 8週後も効果は持続した (Fig. 3).

KHQ スコアでは, 「全般的健康感」, 「生活への影響」, 「仕事・家事の制限」, 「身体的活動の制限」, 「社会的活動の制限」, 「心の問題」, 「睡眠・活力」, 「重症度評価」にて投与後に有意なスコアの改善を認めた (Fig. 4). 特に「全般的健康感」, 「仕事・家事の制限」, 「身体的活動の制限」, 「社会的活動の制限」は, 塩酸プロピペリンを継続投与することで, 投与4週後と比較して投与8週後にも有意にスコアの改善を認めた. また, 性生活に関する質問を含む個人的な人間関係に関しては「答えられない」が大半だったため投与前後で差は認められなかった.

4. 有害事象

有害事象は, 安全性評価症例数42例中, 10例 (23.8%), 12件であった. 主なものは口内乾燥8例 (19.0

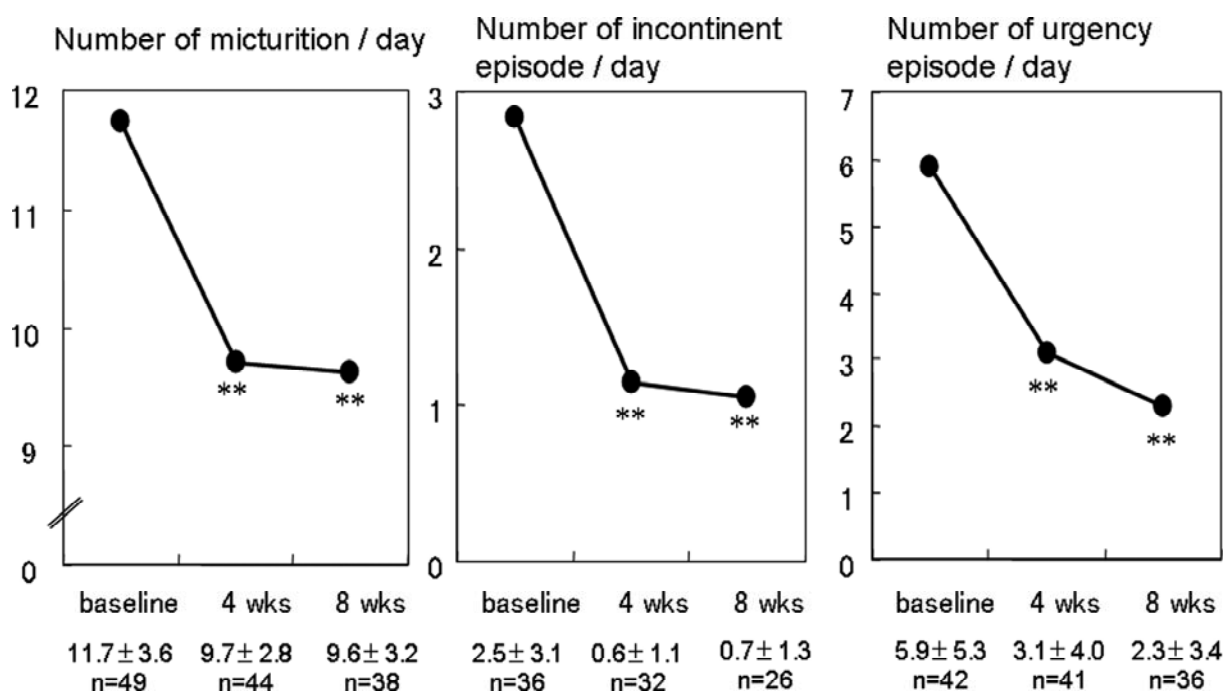


Fig. 1. Changes in numbers of daily micturition, incontinent episode, and urgency episode. Mean numbers of daily micturition, incontinent episode and urgency episode which were assessed based on the micturition diary showed significant decrease after propiverine administration. Data presented as mean ± SD. ** $p<0.001$ vs baseline.

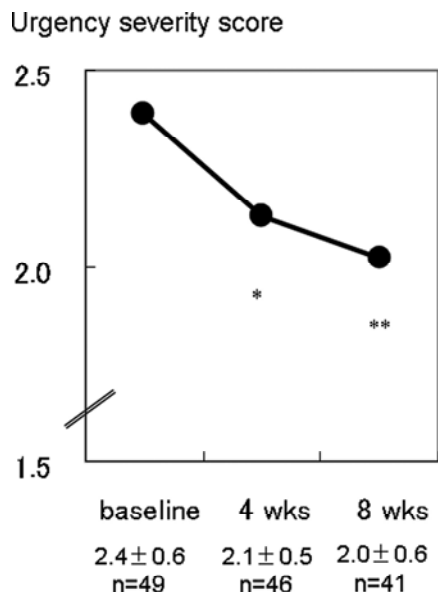


Fig. 2. Changes in mean urgency score assessed by urgency severity questionnaire. Mean urgency severity score was significantly decreased after propiverine administration. Urgency severity score: 1: able to hold urgency until finishing a job, 2: able to hold urgency but immediately going to the toilet, 3: unable to hold urgency and leaking urine. Data presented as mean ± SD. * $p < 0.05$ vs baseline, ** $p < 0.01$ vs baseline.

%), 便秘 2 例 (4.8%), 下痢 (2.4%), 目のかすみ (2.4%) などであったが、いずれも grade 1 で重篤なものはみられず投与中止あるいは減量した例はなかった。副作用発現時期に関しては、口内乾燥発現日中央

値は 24 日 (4 ~ 734 日) であり、便秘 2 例のうち 1 例は 4 日目、下痢の 1 例は 3 日目に、霧視の 1 例は 19 日目に発現していた。

考 察

塩酸プロピペリンの頻尿・尿失禁に対する臨床効果と安全性については、国内外を含めいくつかの臨床研究が報告されている⁹⁻¹²⁾が、排尿回数、切迫性尿失禁の頻度や程度の改善に関するものがほとんどであり、尿意切迫感あるいは QOL に関する評価を用いた検討はほとんど行われていない。過活動膀胱は 2002 年に国際禁制学会用語委員会により提唱された新しい疾患概念¹³⁾、尿意切迫感を必須症状として、通常は頻尿を伴い、切迫性尿失禁を伴うこともあるもので、症状から診断する症状症候群である。過活動膀胱の疾患概念が広まるにつれて、本疾患の必須症状である尿意切迫感の自覚症状としての重要性が指摘されるようになり、新規開発された過活動膀胱を適用とした抗コリン剤の臨床試験においては、尿意切迫感症状の評価が行われている^{14, 15)}。また、前述のように下部尿路機能障害における重症度判定、治療選択、治療効果判定において、QOL の評価が一義的に重要であるとの認識は世界的な潮流となり、種々の QOL 評価票が開発され、QOL 評価を用いた臨床研究が行われつつある。そこで本研究では、従来多くの研究で標準評価項目として検討されている排尿日誌にもとづく排尿回数、尿失禁回数に加え、尿意切迫感症状についてもその頻度と程度の両者を評価し、さらに QOL についても ICIQ-SF と KHQ を用いてその評価を行った。

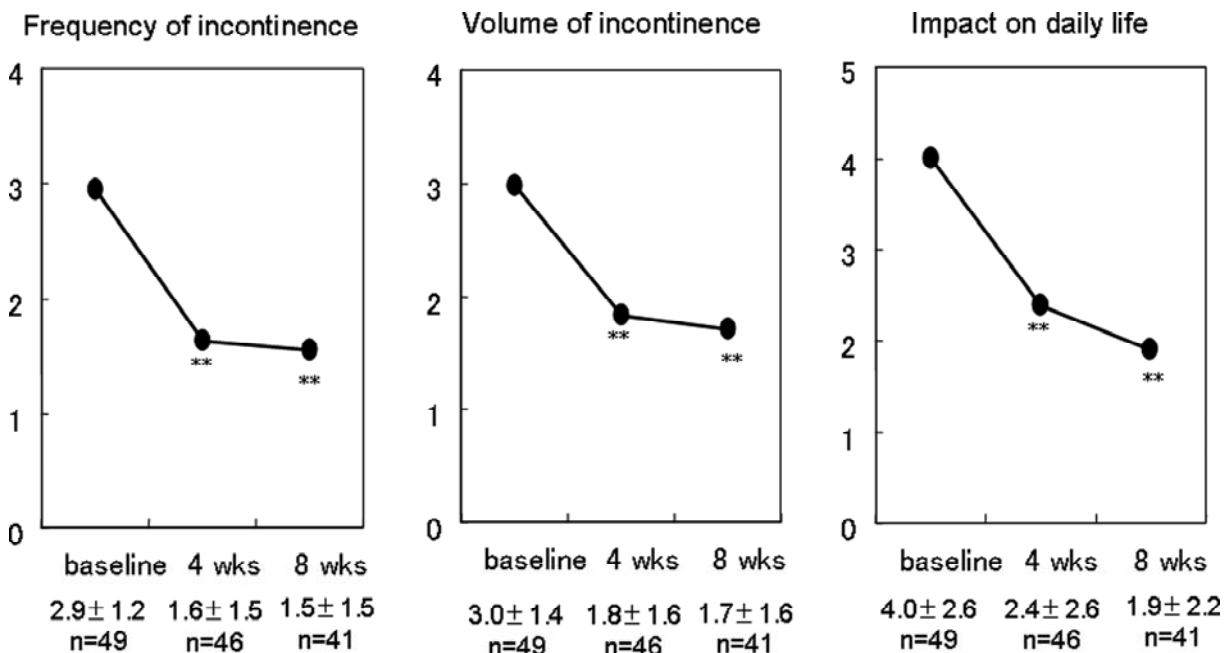


Fig. 3. Changes in the ICIQ-SF scores. Mean scores of frequency of incontinence, volume of incontinence and effect on daily life in the ICIQ-SF were significantly decreased after propiverine administration. Data presented as mean ± SD. ** $p < 0.001$ vs baseline.

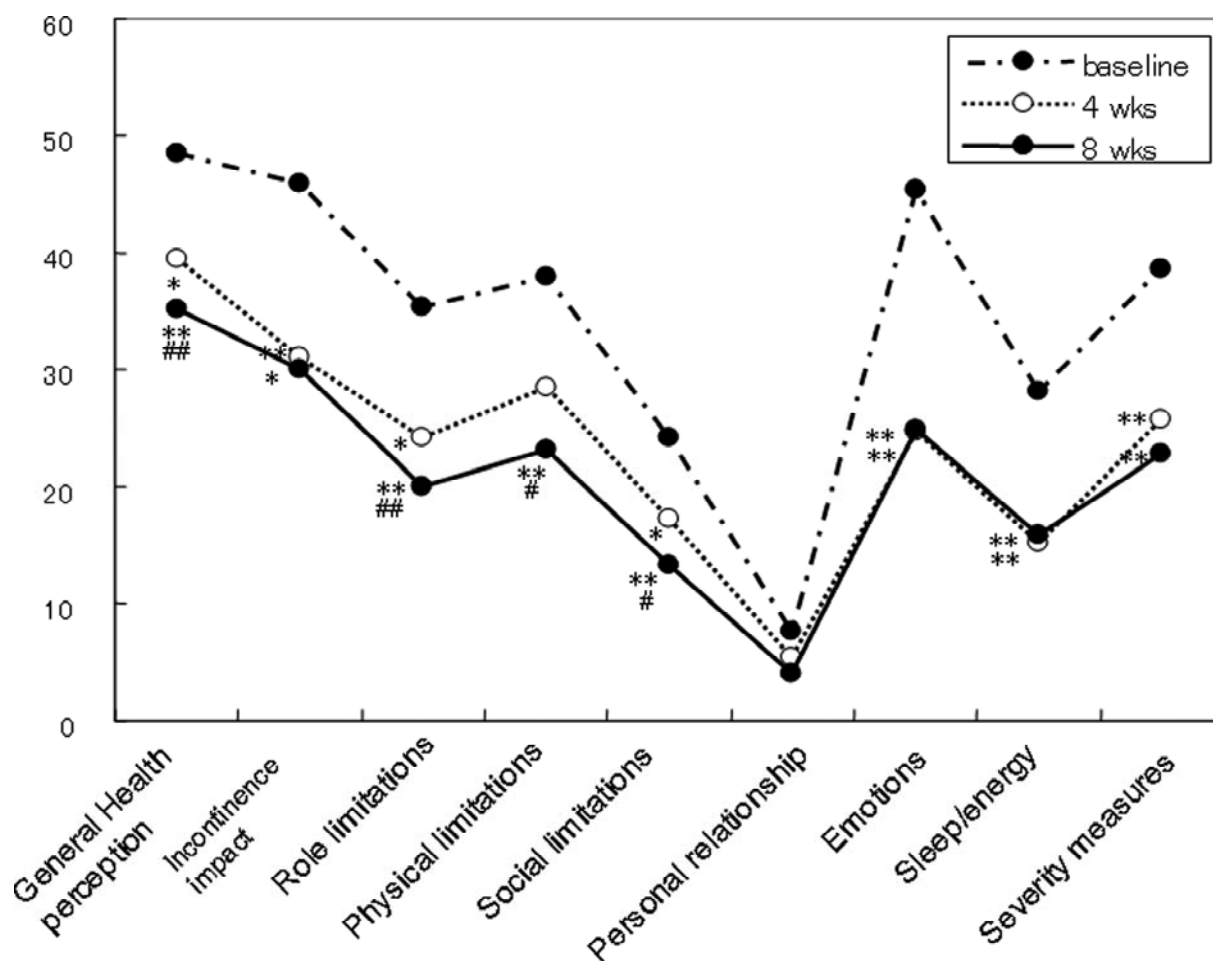


Fig. 4. Changes of the KHQ scores. Mean score in every domain of the KHQ, except personal relationships, was significantly improved after propiverine administration. Data presented as mean $\pm$ SD. * $p < 0.05$ vs baseline, ** $p < 0.01$ vs baseline, # $p < 0.05$ vs 4 wks, ## $p < 0.01$ vs 4 wks.

本研究では、排尿日誌にもとづいて評価された排尿回数、尿失禁回数は治療前と比較して、投与後にはいずれも有意に減少した。尿意切迫感の重症度評価方法については一定のコンセンサスは得られておらず、文献上、回数、程度あるいは尿意切迫感が出現してから排尿までの時間（warning time）¹⁶⁾などが用いられている。今回の検討では、排尿日誌にもとづいて評価した尿意切迫感回数、および本試験で独自に用いた質問票で尿意切迫感の程度を評価したが、いずれも投与後に有意な改善を示し、プロピペリンが新規の抗コリン剤である酒石酸トルテロジン¹⁴⁾、コハク酸ソリフェナシン¹⁵⁾と同様に尿意切迫感症状の改善に有効であることを示唆している。

今回の研究は、妥当性の検証された質問票による症状・QOL評価を一次評価項目として行ったが、これはプロピペリンによる治療のQOL改善効果を検討することに加え、世界共通の評価ツールを用いて評価することにより検討結果を他の研究結果あるいは他の薬剤に関する研究結果と比較することを目的としたものである。今回の研究では、言語学的妥当性の検証にもとづいて日本語版が作成され、妥当性の検証された

ICIQ-SF, KHQの2種類の症状・QOL調査票を用いた。その結果、KHQの性生活に関する質問を含む「個人的な人間関係」を除くすべての項目で塩酸プロピペリン投与により有意な改善が認められた。また、KHQの「全般的健康感」「仕事・家事の制限」「身体的活動の制限」「社会的活動の制限」は、塩酸プロピペリンを継続投与することで、投与4週後と比較して投与8週後にも有意にスコアの改善を認めた。この結果から、本研究の投与期間8週間での比較的短期間の検討で、頻尿、尿失禁、尿意切迫感のみならず、QOLも有意に改善することが確認された。過活動膀胱に適用された新規抗コリン剤の酒石酸トルテロジン、コハク酸ソリフェナシンはいずれもKHQにより評価したQOLを改善することが報告されている¹⁷⁻²⁰⁾、本研究により塩酸プロピペリンも同様に過活動膀胱患者のQOLを改善することが示された。

野口らは、頻尿・尿失禁あるいは尿意切迫感を有する男女を対象に排尿日誌、ICIQ-SF, KHQを用いた検討で昼間尿失禁回数の減少により「仕事・家事の制限」が緩和され、尿失禁の治療効果は「心の問題」を軽減することを明らかにし、自覚症状とKHQスコ

アの相関関係を報告している¹¹⁾。これらの結果から、ICIQ-SF, KHQ は頻尿・尿失禁患者の治療効果の評価に有用であり、塩酸プロピペリンは、尿失禁の改善のみならず QOL の向上に寄与することが示唆された。

有害事象の発現頻度に関しては、国内承認時の副作用発現頻度 (20.6%) とほぼ同様であり、重篤なものではなかったことから臨床問題ないものと判断された。なお、新規の抗コリン剤である酒石酸トルテロジン、コハク酸ソリフェナシンの国内承認時の副作用発現頻度はそれぞれ、54.6, 45.5%とで報告されている。今回の検討で副作用が少なかった原因の確定は困難であるが、安全性症例解析症例数42例と少ないことが関与している可能性が考えられた。伊藤らは、塩酸プロピペリンの目標投与期間を1年間とした調査において、全般改善度の「改善」以上が58.3%で、1年以上投与された症例は29.6%であり、有害事象による投与中止は8.9%であったと報告している⁹⁾。松尾らは、過活動膀胱患者に塩酸プロピペリンを投与し、VAS (visual analog scale) を用いて投与2, 4週目の口内乾燥の程度を調査した結果、投与群で2週目には投与前と比べて有意に上昇したが、4週目には有意な上昇がなかったと報告している¹⁰⁾。このように塩酸プロピペリンの長期投与は、持続的に症状を改善し、抗コリン剤の代表的な副作用である口内乾燥の発現を減弱させることによって QOL の改善に寄与すると考えられる。

結 語

塩酸プロピペリンは、切迫性尿失禁を有する過活動膀胱女性患者において、排尿回数、尿失禁回数、尿意切迫感の回数と程度を改善させるとともに、ICIQ-SF, KHQ で評価した症状・QOL を改善することが示された。

謝 辞

本研究に参加された、下記施設泌尿器科の協力医師に感謝する。

国立長寿医療センター：岡村菊夫・大島伸一，名古屋第一赤十字病院：加藤久美子，社会保険中京病院：辻 克和・絹川常郎，岡崎市民病院：山田 伸，刈谷豊田総合病院：田中國晃，半田市民病院：古川 享，小牧市民病院：上平 修，碧南市民病院：栗木 修，西尾市民病院：黒川孝志，土岐市立総合病院：金井茂，成田記念病院：竹内宣久・平林 聡，春日井市民病院：安藤 正

(順不同)

文 献

- 1) 加藤久美子，瀧田 徹，近藤厚生，ほか：就労女性における尿失禁の実態調査。日泌尿会誌 **77**：1501-1504, 1986
- 2) 高井計弘，宮下 厚，望月和子：女性尿失禁の実態調査。臨泌 **41**：393-396, 1987
- 3) 梅原次男，松川雅則，塚本泰司，ほか：女性尿失禁の頻度と背景因子に関する研究。泌尿器外科 **4**：53-57, 1991
- 4) 愛知県：平成11年度愛知県排尿障害実態調査報告書。2000
- 5) 後藤百万，Donovan J, Corcos J, ほか：尿失禁の症状・QOL 質問票：スコア化 ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence- Questionnaire: Short Form)。日神因性膀胱会誌 **12**：227-231, 2001
- 6) 2nd International Consultation on Incontinence: In INCONTINENCE, edited by Abrams P, et al. Plymbridge Distributors Ltd, UK, 479-511, 2002
- 7) 日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会：過活動膀胱診療ガイドライン。ブラックウェルパブリッシング，東京，pp 34-35, 2005
- 8) 本間之夫，後藤百万，安藤高志，ほか：尿失禁 QOL 質問票の日本語版の作成。日神因性膀胱会誌 **10**：225-236, 1999
- 9) 伊藤国夫：頻尿・尿失禁患者における塩酸プロピペリン (バップフォー錠) の長期特別調査の集計結果。薬理と治療 **30**：37-47, 2002
- 10) 松尾 学，野口 満，森 健一，ほか：塩酸プロピペリンの膀胱，唾液腺での作用解離。日泌尿会誌 **95**：467, 2004
- 11) 野口和美，山岸拓也，鈴木康太郎，ほか：塩酸プロピペリンによる頻尿・尿失禁の治療効果と KHQ, ICIQ-SF を用いた QOL スコア改善度との相関性。泌尿紀要 **52**：343-348, 2006
- 12) Madersbacher H, Halaska M, Voigt R, et al.: A placebo-controlled, multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. BJU Int **84**: 646-651, 1999
- 13) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al.: The Standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn **21**: 167-178, 2002
- 14) Freeman R, Hill S, Millard R, et al.: Reduced perception of urgency in treatment of overactive bladder with extended-release tolterodine. Obstet Gynecol **102**: 605-611, 2003
- 15) Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, et al.: A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. Eur Urol **48**: 464-470, 2005

- 16) Cardozo L, Prescott K, Serdarevic D, et al.: Can medication prolong warning time? *Neurourol Urolyn* **22**: 468-469, 2003
- 17) Homma Y and Kawabe K: Health-related quality of life of Japanese patients with overactive bladder treated with extended-release tolterodine or immediate-release oxybutynin: a randomized, placebo-controlled trial. *World J Urol* **22**: 251-256, 2004
- 18) Kelleher CJ, Reese PR, Pleil AM, et al.: Health-related quality of life of patients receiving extended-release tolterodine for overactive bladder. *Am J Manage Care* **8**: S608-615, 2002
- 19) Kelleher CJ, Cardozo L, Chapple CR, et al.: Improved quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin. *BJU Int* **95**: 81-85, 2005
- 20) Payne CK and Kelleher C: Redefining response in overactive bladder syndrome. *BJU Int* **99**: 101-106, 2007

(Received on May 5, 2007)
(Accepted on August 6, 2007)